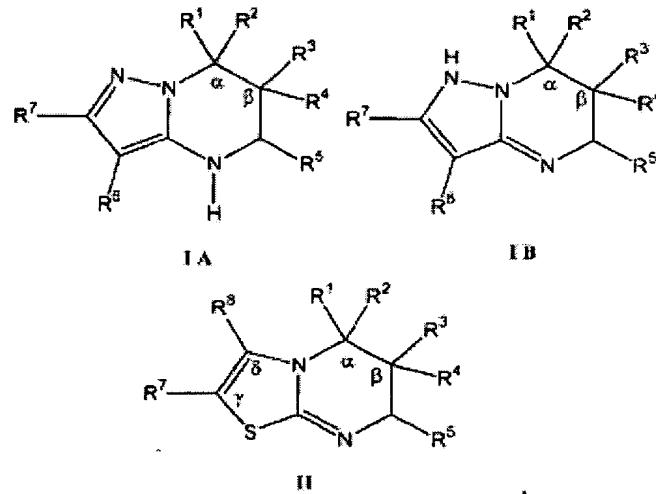


Medicaments for treating e.g. epilepsy, schizophrenia, neurodegenerative diseases or especially pain, comprising new or known pyrazolo-pyrimidine or thiazolo-pyrimidine compounds

Patent number: DE10112197
Publication date: 2002-09-19
Inventor: JAGUSCH UTZ-PETER (DE); MAUL CORINNA (DE); GERLACH MATTHIAS (DE)
Applicant: GRUENENTHAL GMBH (DE)
Classification:
- **international:** C07D487/04; C07D513/04
- **european:** C07D487/04, C07D513/04
Application number: DE20011012197 20010314
Priority number(s): DE20011012197 20010314

Abstract of DE10112197

Medicaments contain tetrahydro-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine or 6,7-dihydro-5H-thiazolo (2,3-a) pyrimidine compounds (I) - (III). New medicaments contain pyrazolo- or thiazolo-pyrimidine compounds of formula (I) - (III) or their acid or base addition salts or solvates (specifically hydrates), in the form of racemates, pure stereoisomers (specifically enantiomers or diastereomers) or stereoisomer mixtures in any ratio. R1, R2 = H, OR9, SR10, 1-12C alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl; provided that one of R1 and R2 = H and the other is other than H, except that if one of R1 and R2 = aryl then the other = H or 1-12C alkyl; R3, R4 = H, 1-12C alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, aryl or arylalkyl; provided that at least one of R3 and R4 = H; or one of R1/R2 plus one of R3/R4 = W', the other of R1/R2 and the other of R3/R4 being H or 1-12C alkyl; W' = (CH₂)_n, CH=CHCH₂, CH₂CH=CH, CH=CHCH₂CH₂, CH₂CH=CHCH₂, CH₂CH₂CH=CH, O(CH₂)_m, CH₂-oC₆H₄-CH₂, -oC₆H₄-CH₂, X-oC₆H₄- or -oC₆H₄-CH₂CH₂ (all with the left- and right-hand terminals bonded at the R1/R2 and R3/R4 positions respectively); or cyclopent-1-ene-3,5-diy or cyclohexane-1,3-diy; n = 3-6; m = 2-5; X = CH₂, O or S; R5 = 1-12C alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl or C(O)R11; R6 = H, 1-8C alkyl, CN, halo, NO₂, NH₂, NHR12, NR13R14, OR15, S(O)pR16, C(O)R17 or -N=N-aryl; R7 = H, 1-8C alkyl, CN, halo, NO₂, NH₂, NHR12, NR13R14, OR15, S(O)pR19, C(O)R17 or -N=N-aryl; R8 = H, 1-8C alkyl or aryl; or R7 + R8 = C(R21)=C(R22)-C(R23)=C(R24); p = 0-2; R9, R10, R15, R16, R18, R19 = H, 1-8C alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, aryl or arylalkyl; R11 = H, 1-8C alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, aryl or OR25; R12



= alkyl or arylmethyl; R13, R14 = alkyl; or R13 + R14 = (CH₂)_h; h = 4 or 5; R17 = as R9; or NH₂, NHR12, NR13R14 or OR26; R20 = as R9; or OR27; R21 - R24 = H, halo or OR28; R25 - R28 = H or alkyl, provided that R25 is not H if R1 = aryl and R2 = alkyl; unless specified otherwise alkyl groups have 1-6C and cycloalkyl groups 3-8C. Independent claims are included for: (i) the preparation of (I) - (III); (ii) (I) - (III) (including salts, solvates, stereoisomers etc.) as new compounds, with the exception of: 4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-5,7-diphenyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine; 4,5,6,7-tetrahydro-2,5-dimethyl-7-phenyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine; 4,5,6,7-tetrahydro-5,7-methyl-3-phenyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine; 4,5,6,7-tetrahydro-2,5,7-trimethyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine; 4,5,6,7-tetrahydro-5,7-dimethyl-2-phenyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine; 4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-5,7-di-n-propyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine-3-carbonitrile; 4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(3-(trifluoromethyl)-phenyl)-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine-3-carbonitrile; 7-(3- or 4-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-pyrazolo (1,5-a) pyrimidine-3-carbonitrile; 3,4-dihydro-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2H-pyrimido (2,1-b) benzothiazole; and 3,4-dihydro-4-(4-methylphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-pyrimido (2,1-b) benzothiazole; and (iii) combinatorial libraries containing the new compounds as in (ii).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 12 197 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 D 487/04
C 07 D 513/04

21 Aktenzeichen: 101 12 197.0
22 Anmeldetag: 14. 3. 2001
43 Offenlegungstag: 19. 9. 2002

⑦ Anmelder:

72 Erfinder:
Gerlach, Matthias, Dr. Dipl.-Chem., 63636 Brachttal,
DE; Maul, Corinna, Dr. Dipl.-Chem., 52066 Aachen,
DE; Jagusch, Utz-Peter, Dipl.-Ing., 52066 Aachen,
DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

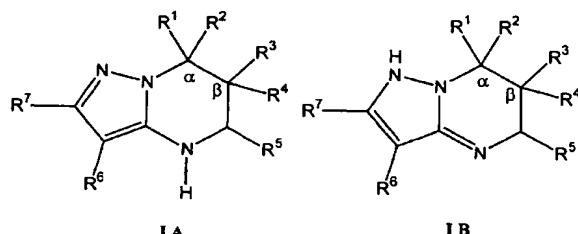
DE	32	26	516	A1
DE	27	01	853	A1
DE	19	38	674	A1
CH	4	82	697	
EP	08	36	606	B1
FP	06	18	208	A1

HCAPLUS:
1974:047938;
1988:562901;
1972:059508;
LEESON,Paul D.,IVERSEN,Leslie,L.: The Glycine Site on the NMDA Receptor: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential. In: Journal of Medicinal Chemistry, 1994,Vol.37, No. 24, S 4053-4067.

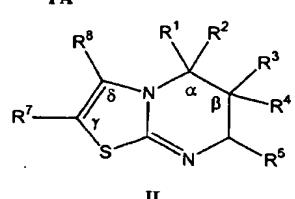
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

54) Substituierte Pyrazolo- und Thiazolopyrimidine

57 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolo- und Thiazolopyrimidine der allgemeinen Struktur (IA), (IB) und (II)



säurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, von AIDS-Demens, von Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und/oder bei Tinnitus, sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.



Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, von cerebralen Ischämien und Infarkten, von Psychosen bedingt durch erhöhte Aminos

DE 101 12 197 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte Pyrazolo- und Thiazolopyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, von cerebralen Ischämien und Infarkten, von Psychosen, bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödem, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, von AIDS-Demenz, von Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und/oder bei Tinnitus, sowie diese Verbindungen enthaltende, pharmazeutische Zusammensetzungen.

[0002] Die Behandlung chronischer und nicht-chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht-chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

[0003] Klassische Opioide, wie Morphin, sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumopatienten leiden, weniger wirksam.

[0004] Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an zellmembranständige Rezeptoren, die zu der Familie der so genannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Neben diesen gibt es weitere Rezeptoren sowie Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, beispielsweise der N-Methyl-D-Aspartat-Ionenkanal (NMDA-Ionenkanal), über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft und durch den der Calcium-Ionen austausch zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert wird (s. z. B. P. D. Leeson, L. L. Iversen, "J. Med. Chem.", 37 (1994) 4053-4067).

[0005] Wichtige Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung von ionenkanalselektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der "patchclamp"-Technik ermöglicht worden, mit deren Hilfe sich die Wirkung von NMDA-Antagonisten (d. h. Antagonisten des NMDA-Ionenkanals) auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen lässt.

[0006] Im nichtaktivierten Zustand sind die NMDA-Ionenkanäle jeweils durch einzelne Magnesiumionen verschlossen, die sich im Inneren des Kanals befinden und diesen aufgrund ihrer Größe nicht passieren können. Im aktivierte Zustand können die kleineren Calcium- und Natriumionen den Kanal passieren. Die (+)-MK801-Bindungsstelle des NMDA-Ionenkanals (ionotroper NMDA-Rezeptor) befindet sich ebenfalls im Inneren dieses Membranproteins. Substanzen mit NMDA-antagonistischer Wirkung, wie Phencyclidin (PCP), Ketamin oder MK801, besetzen diese Bindungsstelle (sogenannte "Channelblocker") und verschließen daher den betreffenden NMDA-Ionenkanal.

[0007] Der vorliegenden Erfindung liegt als eine Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie – ggf. auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen – eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden, wie Morphin, auftreten, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

[0008] Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) gelöst, die analgetisch wirksam sind und an die MK801-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors binden. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte Pyrazolo- und Thiazolopyrimidine der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II):

45

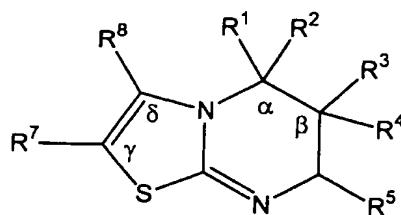
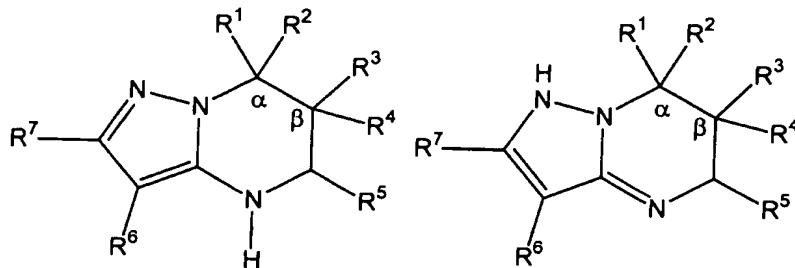
50

55

60

65

DE 101 12 197 A 1



11

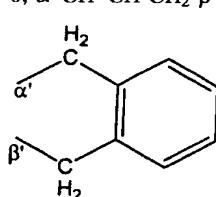
worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-

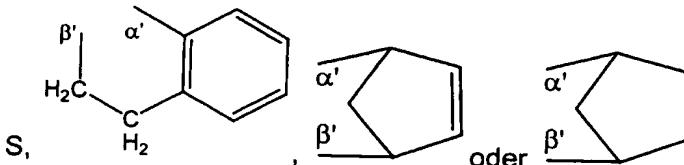
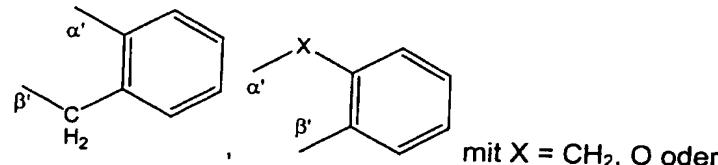
Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,

R⁷ und R⁸H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴H ist oder

wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 H ist, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei $W \alpha'-(C_6H_5)-R'$ mit $n = 3, 4, 5$ oder



α' -O-(CH₂)_m- β' mit m = 2, 3, 4 oder 5



bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist;

R^5 C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

R^6 H, C₁₋₈-Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁵, S(O)_nR¹⁶ mit p = 0, 1 oder 2, -

DE 101 12 197 A 1

C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Aryl bedeutet;
 R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet,
 R⁸ H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet,
 5 oder
 die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl
 10 bedeuten;
 R¹¹ C₁₋₈-Alkylkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet;
 R¹² C₁₋₆-Alkyl oder -CH₂-Aryl bedeutet;
 R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h mit h = 4 oder 5 stehen;
 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl
 15 bedeuten;
 R¹⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴ oder OR²⁶
 bedeutet;
 R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl
 bedeuten;
 20 R²⁰ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet;
 R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten;
 R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich
 R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten.

[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis vorliegen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die erfindungsgemäßen Pyrazolopyrimidine (I), können in den tautomeren Formen, im Falle von (I) in den Formen (IA) und (IB) vorliegen, wobei die ggf. bevorzugte, tautomere Form von Verbindung zu Verbindung und z. B. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand oder vom gewählten Lösungsmittel variieren kann.

[0010] Folgende Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) sind im Stand der Technik bereits bekannt, ohne daß deren Verwendung in einem Arzneimittel oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von Schmerz, Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen, bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, der AIDS-Demenz, der Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und bei Tinnitus beschrieben wird:

4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-5,7-diphenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 4,5,6,7-Tetrahydro-2,5-dimethyl-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-dimethyl-3-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 4,5,6,7-Tetrahydro-2,5,7-trimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-dimethyl-2-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (B. Koren et al., Tetrahedron (1976) 32, 493-497);
 4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-5,7-di-n-propyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril, 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-7-[3-(trifluormethyl)-phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril, 7-[4-(Chlor)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril, 7-[3-(Chlor)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (EP 0 264 773 A1);
 45 3,4-Dihydro-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol, 3,4-Dihydro-4-(4-methylphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol (M. A. Abdel-Rahman et al., "CA" (1995) 796768 [Rev. Roum. Chim. (1995) 42, 165-172]).

[0011] Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken bzw. Arzneimittel sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, der AIDS-Demenz, der Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und bei Tinnitus betroffen sind.

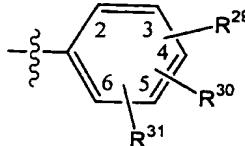
[0012] Die Begriffe "Alkyl", "C₁₋₁₂-Alkyl" bzw. "C₁₋₆-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 12 (d. h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12), mit (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 8 (d. h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8) bzw. mit (wie im Fall von C₁₋₆-Alkyl) 1 bis 6 (d. h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d. h. C₁₋₁₂-Alkanyle, C₁₋₈-Alkanyle bzw. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₁₂-Alkenyle, C₂₋₈-Alkenyle bzw. C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₁₂-Alkinyle, C₂₋₈-Alkinyle bzw. C₂₋₆-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl; Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH₂C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

[0013] "C₃₋₈-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung einen cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, wobei der Rest unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Beispielhaft steht Cy-

DE 101 12 197 A 1

cloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure, Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester und Cyclohexyl.

[0014] Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise steht Aryl für Aryl', was Aryl¹, Aryl² und Aryl³ umfaßt. Dabei steht Aryl¹ für:

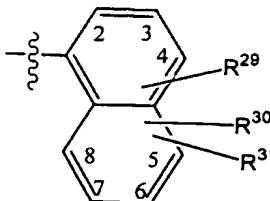


5

10

15

Aryl² für:



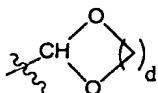
20

und Aryl³ für , wobei R²⁹, R³⁰

25

30

und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, F, Cl, Br, I, -CN, -NC, -OR³², -SR³³, -NO, -NO₂, NH₂, NHR³⁴, NR³⁵R³⁶, -N-OH, -N-OC₁₋₆-Alkyl, -NH₂, -N=N-Aryl, -(C=O)R³⁷,



35

mit d = 1, 2 oder 3, oder -(C=S)R³⁷ bedeuten;

R³² und R³³ unabhängig voneinander H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, (C=O)R³⁸, -[(CH₂)_w-O]_z-H oder -[(CH₂)_w-O]_z-C₁₋₆-Alkyl mit w = 1, 2, 3 oder 4 und z = 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten;

40

R³⁴ C₁₋₆-Alkyl, -CH₂-Aryl oder -(C=O)O-tert.-Butyl bedeutet;

R³⁵ und R³⁶ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für -(CH₂)_g- mit g = 4 oder 5 stehen;

45

R³⁷ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, -OR³⁹, -NH₂, -NHR³⁴, -NR³⁵R³⁶ bedeuten;

R³⁸ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet; und

45

R³⁹ H, C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl bedeuten.

[0015] Besonders bevorzugt sind für die Zwecke der Erfindung Phenyl, 3-Fluor-phenyl, 3-Brom-phenyl, 4-Brom-phenyl, 4-Chlor-phenyl, 4-Fluor-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methyl-phenyl, 4-Hydroxy-phenyl, 4-Methoxy-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl, 2-Naphthyl, 4-Trifluorophenyl, 4-Phenoxy-phenyl, 2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl und 3-Carboxy-2-hydroxy-phenyl.

50

[0016] Der Ausdruck "Heterocycl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen, organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclus-1-Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocycl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige, organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocycl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclen handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocycl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Piperazinyl und insbesondere Morpholinyl. Beispiele für Heterocyclen, die zugleich Heteroaryl-Reste darstellen, sind Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und insbesondere Furanyl, Thienyl und Pyridinyl sowie deren benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen.

55

[0017] Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl" und "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocycl- bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₆-Alkyl-

60

65

DE 101 12 197 A 1

Gruppe an die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist. Entsprechendes gilt für den Ausdruck "CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl".

[0018] Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, -NC, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocycl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocycl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocycl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocycl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocycl, C(=S)-Heterocycl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocycl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocycl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂-Alkyl-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocycl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom, wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen, wie im Falle von -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen 15 Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sind CF₃ und CH₂-CH₂-OH als substituiertes Alkyl sowie Cyclopropyl-2-carbonsäure und Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester als substituiertes Cycloalkyl.

[0019] In Bezug auf "Aryl", "Heterocycl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z. B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocycl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, -CN, -NC, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocycl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocycl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocycl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocycl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocycl, C(=S)-Heterocycl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocycl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocycl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocycl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

[0020] "Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

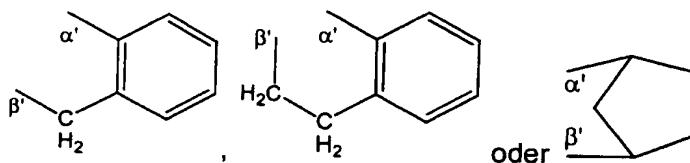
[0021] Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren oder für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Carbonsäuren sind, mit Basen gebildet werden.

[0022] Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um Carbonsäuren, können die pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung mit Basen, wie z. B. Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gebildet werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u. a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutaminat bzw. um Natrium-Salze. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z. B. durch Kristallisation aus wässriger Lösung erhalten werden können.

[0023] Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit R⁵ substituierte Kohlenstoffatom der Struktur (IA), (IB) bzw. (II). Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen. Bevorzugt liegen die Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) als enantiomerenreine Verbindungen vor.

[0024] Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (IA), (IB) bzw. (II) bzw. deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, worin R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₆-Alkyl, Aryl' oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl', wobei die Aryl'-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-Aryl' oder O-CH₂-Aryl' sind, bedeuten, wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl' bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet, R³ und R⁴ H, unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Aryl' oder -CH₂-Aryl' bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,

DE 101 12 197 A 1



5

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, oder sek.-Hexyl bedeutet und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl bedeutet und der andere Rest von R^5 und R^6 H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, die jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sind, Aryl' oder $-(CH_2)_k$ -Aryl', wobei $k = 1, 2, 3$ oder 4 ist, Heterocycl oder $C(=O)R^{11}$ bedeutet;

10

R^6 H, Methyl, Ethyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, $-C(=O)R^{17}$ oder $-N=N$ -Aryl' bedeutet;

20

R^7 H, Aryl', OR^{18} , $S(O)_qR^{19}$, wobei $q = 0, 1$ oder 2 , oder unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschiedenen substituierten Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet,

25

R^8 H oder Aryl' bedeutet, oder

30

die Reste R^7 und R^8 zusammen Y bilden, wobei $Y \gamma-CR^{21}=CR^{22}-CR^{23}=CR^{24}-\delta$ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

35

R^9 unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschiedenen substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeutet oder $-[(CH_2)_r-O]_s-H$ mit $r = 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 und $s = 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 bedeutet;

40

R^{10} Aryl' bedeutet;

45

R^{11} Aryl' oder OR^{25} bedeutet;

50

R^{17} OR^{26} bedeutet;

55

R^{18} H oder Methyl bedeutet;

60

R^{19} H, Aryl' oder jeweils unsubstituiertes, einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschiedenen substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet;

65

R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR^{28} bedeuten;

70

R^{25} H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet, wobei R^{25} nicht H bedeutet, wenn zugleich R^1 Aryl und R^2 Alkyl bedeuten;

75

R^{26} H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet; und

80

R^{28} H, Methyl oder Ethyl bedeutet;

85

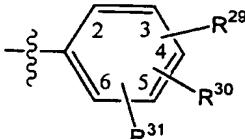
Heterocycl Furan-2-yl, Furan-3-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Pyridin-2-yl-, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl, wobei Furanyl, Thienyl und Pyridinyl jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sind, bedeutet;

90

Aryl' Aryl¹, Aryl² oder Aryl³ bedeutet;

95

Aryl¹ für

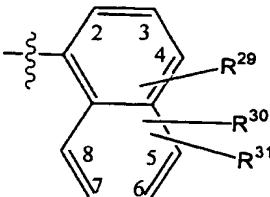


50

steht;

55

Aryl² für

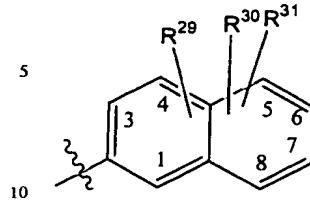


60

steht;

65

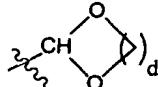
DE 101 12 197 A 1

Aryl³ für

steht;

R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, F, Cl, Br, I, -CN, -NC, -OR³², -SR³³, -NO, -NO₂, NH₂, NHR³⁴, NR³⁵R³⁶, -N-OH, -N-OC₁₋₆-Alkyl, -NHNH₂, -N=N-Aryl, -(C=O)R³⁷,

15



20 mit d = 1, 2 oder 3, oder -(C=S)R<sup>37</sup> bedeuten;

R³² und R³³ unabhängig voneinander H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, (C=O)R³⁸, -[(CH₂)_w-O]_z-H oder -[(CH₂)_w-O]_z-C₁₋₆-Alkyl mit w = 1, 2, 3 oder 4 und z = 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten;

R³⁴ C₁₋₆-Alkyl, -CH₂-Aryl oder -(C=O)O-tert.-Butyl bedeutet;

25

R³⁵ und R³⁶ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für -(CH₂)_g mit g = 4 oder 5 stehen;

R³⁷ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -OR³⁹, -NH₂, -NHR³⁴, -NR³⁵R³⁶ bedeutet;

R³⁸ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet;

und

30 R³⁹ H, C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet.

[0025] Unter diesen Verbindungen sind solche insbesondere bevorzugt, bei denen

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl oder n-Hexyl, Aryl¹ oder -CH₂-Aryl¹, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Hexyl, F, Cl, Br, I, OH, O-Methyl, O-Ethyl sind, bedeuten,

wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl¹ bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl oder n-Hexyl bedeutet,

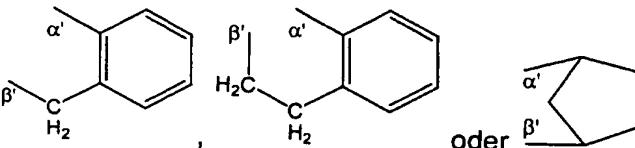
40

R³ und R⁴ H, Methyl oder Aryl¹ bedeutet, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl oder O-Methyl sind,

wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,

45



bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² und der andere Rest von R³ und R⁴ jeweils H bedeuten;

R⁵ Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, -(CH₂)₄-OH, Cyclopropyl, wobei Cyclopropyl unsubstituiert oder einfach mit C(=O)OH, C(=O)O-Methyl oder C(=O)O-Ethyl substituiert ist, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Aryl¹ oder -(CH₂)_k-Aryl¹, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, -OH, -O-Methyl, O-C₆H₅, CH₃, CF₃ oder C(=O)OH sind und k = 1 oder 2 ist, Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

60

R⁶ H, -CN, Brom, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Phenyl bedeutet;

R⁷ H, Aryl¹ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H, OH, S(O)_qR¹⁹, wobei q = 0 oder 2 ist, oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl bedeutet,

R⁸ H, Aryl¹, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl oder Chlor sind, oder Aryl³ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H bedeutet, oder

65

die Reste R¹ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ'-CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴-δ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R⁹ Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-

DE 101 12 197 A 1

Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder $-(CH_2)_r-O_s-H$ mit $r = 1, 2$ oder 3 und $s = 1$ oder 2 bedeutet;

R¹⁰ Aryl¹ bedeutet;

R¹¹ Aryl¹ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H oder OR²⁵ bedeutet;

R¹⁷ OR²⁶ bedeutet;

R¹⁹ Methyl oder Aryl¹ bedeutet, wobei einer der Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H oder -NO₂ ist und die beiden anderen Aryl¹-Substituenten von R²⁹, R³⁰ und R³¹ H sind,

R²¹ und R²³ H bedeuten;

R²² H, Fluor oder OR²⁸ bedeutet;

R²⁴ H oder Chlor bedeutet;

R²⁵ H, Methyl oder Ethyl bedeutet, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

R²⁶ H, Methyl oder Ethyl bedeutet;

R²⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet; und

Heterocycl. Furan-2-yl, Furan-3-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl bedeutet, wobei Furanyl, Thienyl und Pyridinyl jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit -NO₂, -CH₃ oder C(=O)OH substituiert sind.

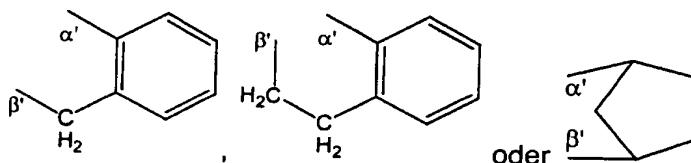
[0026] Ganz besonders bevorzugte, erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) sind solche, in denen

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-CH₂-CH₂-OH, O-Cyclohexyl, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 3-Fluor-phenyl, 3-Brom-phenyl, 4-Brom-phenyl, 4-Chlor-phenyl, 4-Fluor-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Hydroxy-phenyl, 4-Methoxy-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl, 2-Naphthyl oder -CH₂-Phenyl bedeuten, R³ und R⁴ H, Methyl oder 4-Methoxy-phenyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist,

oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet,

wobei W α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,



bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² und der andere Rest von R³ und R⁴ jeweils H bedeuten;

R⁵ n-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -(CH₂)₄-OH, Cyclopropyl, Cycloprop-2-yl-1-carbonsäureethylester, Cyclohexyl, 4-Trifluorophenyl, 4-Phenoxy-phenyl, 2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl, 3-Carboxy-2-hydroxy-phenyl, -(CH₂)₂-Phenyl, 5-Carboxy-furan-2-yl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, 5-Nitro-thien-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, C(=O)Phenyl, C(=O)OH oder C(=O)OEt bedeutet, wobei R² nicht C(=O)OH bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

R⁶ H, -CN, Brom, -C(=O)OH, -C(=O)OEt oder -N=N-Phenyl bedeutet;

R⁷ H, Phenyl, OH, -S-Methyl, -SO₂-(4-nitrophenyl) oder tert.-Butyl bedeutet,

R⁸ 4-Chlor-phenyl, 4-Methyl-phenyl oder 2-Naphthyl bedeutet,

oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ'-CR²¹=CH-CH=CH-δ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist; und R²¹ Fluor, Methoxy oder Ethoxy bedeutet.

[0027] Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, die

- 3-Brom-5-(5-nitro-furan-2-yl)-7-m-tolyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-naphthalin-2-yl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 2-(3-Brom-7-m-tolyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester
- 2-[3-Brom-7-(4-brom-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
- 2-(3-Brom-7-naphthalin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester
- 3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-methyl-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 5,5a,6,8a-Tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäurediethylester; 5,5a,6,8a-Tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäurediethylester
- 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-Hydroxy-

DE 101 12 197 A 1

3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
 - 2-tert.-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-tert.-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
 - 3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
 5 - 7-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäurediethylester
 - 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
 - 2-Hydroxy-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
 10 - 3-Brom-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
 - 5,5a,6,10b-Tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester; 5,5a,6,10b-Tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester
 - 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbonsäureethylester;
 15 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbonsäureethylester
 - 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäurediethylester
 - 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
 - 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
 - 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester
 20 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethyl-ester
 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester
 25 - 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
 30 - 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
 35 - 7-(4-Methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(2-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
 - 2-[7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropan-40 carbonsäureethylester
 - 2-[2-tert.-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
 - 2-[3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbon-45 carbonsäureethylester
 - 2-[3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
 - 5-(2-Ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-7-(3-fluor-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-ester
 - 2-[3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäure-50 ethylester
 - 2-[7-(3-Brom-phenyl)-3-cyano-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-55 carbonitril
 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-ester
 - 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
 60 - 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
 - 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 7-(4-Methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
 65 - 5-[3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-furan-2-carbonsäure
 - 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
 - 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
 - 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

DE 101 12 197 A 1

- 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- [3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	
- 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	5
- 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Benzoyl-7-(3-fluor-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- [3-Brom-7-(3-fluor-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	
- [3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	10
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	15
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 3-[3-Cyano-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-benzoësäure	
- 3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure; 3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	20
- 3-(3-Cyano-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	
- 3-[2-tert.-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-benzoësäure	
- 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	25
- 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonsäureethylester; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonsäureethylester	30
- 4-(2-tert.-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol; 4-(2-tert.-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol	
- 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	35
- 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-ester	
- 4-(2-tert.-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	
- 4-(3-Brom-2-phenyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	
- 5-(2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-ester	40
- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	45
- 5-(4-Hydroxy-butyl)-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-(4-Hydroxy-butyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(4-hydroxy-butyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	50
- 5-Butyl-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	
- 2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
- 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	55
- 2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
- 3-Brom-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
- 5-Cyclopropyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,11b-hexahydro-1,4,11c-triaza-cyclopenta[c]phenanthrene-3-carbonitril	60
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	65
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
- 5-Cyclopropyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
- 2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yloxy)-ethanol	

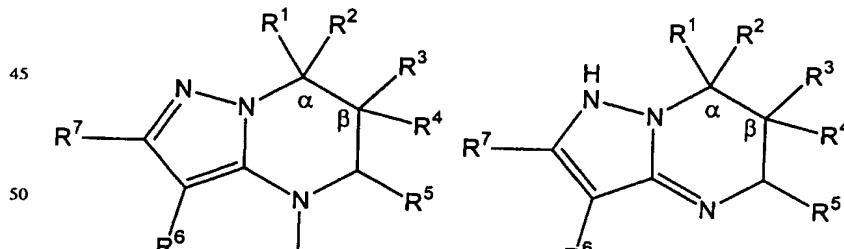
DE 101 12 197 A 1

- 5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclopropyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester
- 5-Cyclopropyl-3-phenylazo-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol; 5-Cyclopropyl-3-phenylazo-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol
- 5 – 7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-cyclohexyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Cyclohexyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 5-Cyclohexyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclohexyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester
- 10 – 5-Cyclohexyl-7-cyclohexyloxy-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-tert.-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 15 – 2,5-Di-tert.-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-5-tert.-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 2-[3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
- 3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 20 – 4-[3-Brom-6-methyl-2-phenyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-phenol
- 7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-methylsulfanyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 25 – 2-(4-Nitro-phenylsulfonyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 3-(4-Chlor-phenyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 5-Phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-3-p-tolyl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 7-Methoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 7-Ethoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 30 – 7-Fluor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 3-Naphthalin-2-yl-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 7-Phenyl-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[15-a]pyrimidin-2-ol
- 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonsäureethylester
- 3-Phenylazo-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 3-Brom-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[15-a]pyrimidin
- 35 – 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

umfaßt sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

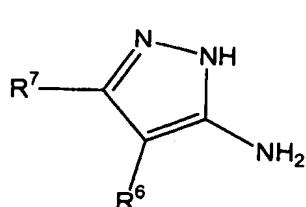
[0028] Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der Struktur (IA), (IB) und (II).

40 [0029] So sind die Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA) und (IB) sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze:

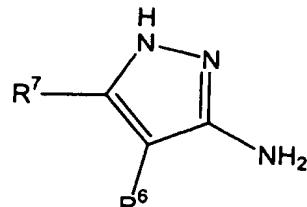


60 worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ wie oben definiert sind, dadurch herstellbar, daß ein Pyrazolamin der allgemeinen Struktur (IIA) und/oder (IIB):

DE 101 12 197 A 1



5



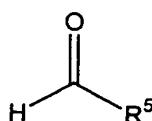
10

III A

III B

worin R⁶ und R⁷ wie oben definiert sind, mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV):

15

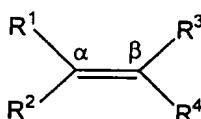


20

IV

worin R⁵ wie oben definiert ist, und einem Olefin der allgemeinen Struktur (V):

25



30

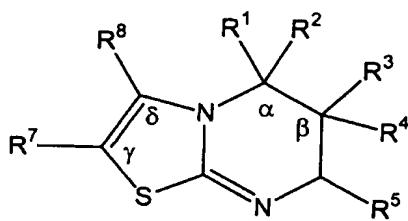
V

worin R¹, R², R³ und R⁴ wie oben definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α-Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

35

[0030] Entsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (II) sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze:

40



45

50

II

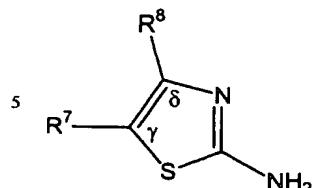
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, dadurch zugänglich, daß ein Thiazolamin der allgemeinen Struktur (VI):

55

60

65

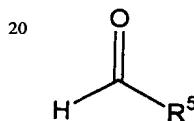
DE 101 12 197 A 1



10

VI

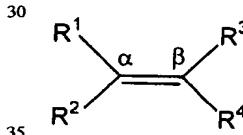
15 worin R¹ und R⁸ wie oben definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn R⁷ und R⁸ Y bilden, das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom des Thiazolamins der allgemeinen Struktur (VI) und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom des Thiazolamins der allgemeinen Struktur (VI) verknüpft sind, mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV):



25

IV

30 worin R⁵ wie oben definiert ist, und einem Olefin der allgemeinen Struktur (V):



35 V

40 worin R¹, R², R³ und R⁴ wie oben definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

[0031] Die erfundungsgemäßen Verfahren werden bevorzugt in einer "Eintopf"-Reaktion durchgeführt, bei der je ein Heterocyclylamin der allgemeinen Struktur (IIA), (IIB) bzw. (VI), je ein Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV) und je ein Olefin der allgemeinen Struktur (V) gleichzeitig miteinander umgesetzt werden.

[0032] Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder organische Protonen- oder Lewis-Säure. Bevorzugt wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen Säure, z. B. Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt.

[0033] Das erfundungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich ausreichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien, z. B. Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

[0034] Die erfundungsgemäßen Verfahren werden zweckmäßig bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, insbesondere bei 15 bis 40°C, durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

55 [0035] Alle in den erfundungsgemäßen Verfahren eingesetzten Heterocyclamine der allgemeinen Struktur (III) bzw. (VI), die Aldehyde der allgemeinen Struktur (IV) und die Olefine der allgemeinen Struktur (V) sind käuflich erhältlich (von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

60 [0036] Die erfundungsgemäßen Verfahren können auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) und/oder (II) durchgeführt werden. Somit sind auch Substanzbibliotheken Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung und vorzugsweise mindestens 48, insbesondere 96 und ganz besonders bevorzugt 384 Verbindungen der allgemeinen und wie oben definierten Struktur (IA), (IB) oder (II) enthalten.

65 [0037] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird unter einer "Substanzbibliothek" eine Gruppe von Verbindungen verstanden, die nach dem gleichen Verfahren unter gleichen oder nahezu gleichen Reaktionsbedingungen und unter Variation eines Reagenzies oder mehrerer Reagenzien hergestellt werden. Eine solche Substanzbibliothek kann die Bibliotheksmitglieder sowohl als einzelne, reine Verbindungen als auch als Mischung dieser Verbindungen enthalten. Mit

DE 101 12 197 A 1

Hilfe dieser Substanzbibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in einem oder mehreren in-nitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.

[0038] Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die Substanzen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) werden üblicherweise nach Umsetzung gemäß dem oben dargelegten, erfundungsgemäßen Verfahren und anschließender, herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnenen Verbindungen können dann beispielsweise durch Versetzen mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u. a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutaminate. Soweit es sich bei den erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) bzw. (II) um Carbonsäuren (z. B. wenn $R^5 = CO_2H$) handelt, kann die Salzbildung durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Base, z. B. $NaHCO_3$ oder Natriumcarbonat, herbeigeführt werden; für die Carbonsäuren ist insbesondere die Bildung des Natriumsalzes bevorzugt. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann insbesondere auch durch Versetzen der in einem geeigneten, organischen Lösungsmittel gelösten Base (IA), (IB) bzw. (II) mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

5

[0039] Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) in dem erfundungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u. a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographic-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren z. B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, oder – sofern es sich um Säuren handelt – mit chiralen Basen, etwa Brucin oder (-)-Ephedrin, gebildeten, diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

10

[0040] Darüber hinaus ist ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfundungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) bzw. ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der Erfindung. Dabei können die erfundungsgemäßen Verbindungen in dem erfundungsgemäßen Arzneimittel als isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfundungsgemäßen Verbindungen enthält, insbesondere ein Hydrochlorid oder ein Natriumsalz.

15

[0041] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfundungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II), einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als Racemate oder Enantiomergemisch, in Form ihrer freien Base oder Säure oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure bzw. Base gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes und des Natriumsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz. Die erfundungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen und binden an die MK801-Bindungsstelle des ionotropen NMDA-Rezeptors.

20

[0042] Es hat sich aufgrund der Bindung an die MK801-Bindungsstelle auch herausgestellt, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Epilepsie, der Schizophrenie, von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, von cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen, bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, von AIDS-Demenz, von Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und bei Tinnitus, sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens einer erfundungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Epilepsie, der Schizophrenie, von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, von cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen, bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, von AIDS-Demenz, von Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und/oder bei Tinnitus.

25

[0043] Darüber hinaus sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten, allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

30

[0044] Die erfundungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in Form von z. B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfundungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginat, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokosnussöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Silicium-

35

40

45

50

55

60

65

DE 101 12 197 A 1

dioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

[0045] Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u. a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete, percutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder percutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verzögert freisetzen.

[0046] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A. R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

[0047] So kann z. B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d. h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z. B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise kompondiert werden, um eine Dosisform mit verzögter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Be- schichtungsmittel sind u. a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien, wie z. B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

[0048] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) appliziert.

[0049] Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung:

35

Beispiele

[0050] Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von einem der folgenden Anbieter erworben: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan, oder nach allgemeinen, im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV (Semiautomatisierte Synthese)

45 [0051] Ein Rundbodenröhren aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhren wurde in den auf 20°C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

50 1. 1 ml einer Lösung, die Trifluoressigsäure und die Heterocyclamin-Komponente (III) bzw. (VI) jeweils 0,1 M enthält, in Acetonitril;
 2. 1 ml einer 0,11-M-Aldehyd(IV)-Lösung in Acetonitril;
 3. 1 ml einer 0,3-M-Olefin(V)-Lösung in Acetonitril.

[0052] Das Reaktionsgemisch wurde bei 20°C in einem der Rührblöcke 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhren wurde dabei zweimal mit 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült. Das Röhrchen mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Diethylether versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Diethylether versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

[0053] Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer der Fa. Finnigan, LCQ Classic durchgeführt. ¹H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einem 300-MHz-DPX-Advance-NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

[0054] Nach der angegebenen AAV wurden die Beispiele-Verbindungen 1–144 (s. Tabelle 1) hergestellt.

DE 101 12 197 A 1

Tabelle 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
1	3-Brom-5-(5-nitro-furan-2-yl)-7-m-tolyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	403.24	403,2/405,1
2	3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	421.23	421,1/423,0
3	3-Brom-7-naphthalin-2-yl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	439.27	439,2/441,1
4	2-(3-Brom-7-m-tolyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäure-ethylester	404.31	404,5/406,4
5	2-[3-Brom-7-(4-brom-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	469.18	468,3/470,1/472,1
6	2-(3-Brom-7-naphthalin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester	440.34	440,5/442,5
7	3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-methyl-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	390.26	390,1/392,0
8	3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	410.27	410,3/412,2
9	3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	380.24	380,2/382,1
10	3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	352.19	354,2
11	3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	417.26	417,1/419,0
12	3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	419.23	419,0/421,0
13	5,5a,6,8a-Tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäureethylester; 5,5a,6,8a-Tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäureethylester;	305.33	306,1
14	2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester	353.38	354,3
15	2-tert-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-tert-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester	289.37	290,3
16	3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester	388.26	388,2/390,1
17	7-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäureethylester	433.46	434,4
18	3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	432.49	433,2

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
5	19 2-Hydroxy-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	421.45	422,4
10	20 3-Brom-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	456.34	456,4/458,4
15	21 5,5a,6,10b-Tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester; 5,5a,6,10b-Tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester	355.39	356,2
20	22 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbonsäureethylester; 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbonsäureethylester	403.44	404,3
25	23 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäurediethyl ester	375.44	376,2
30	24 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	374.48	375,1
35	25 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	404.44	405,2
40	26 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure3-ethyl ester	347.39	348,2
45	27 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	370.47	371,2
50	28 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester	324.38	325,2
55	29 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl ester	343.38	344,2
60	30 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	426.31	426,2/428,1
65	31 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	342.42	343,2
	32 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	296.32	297,2
	33 3-Cyano-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	374.41	376,2
	34 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	410.42	411,1
	35 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	458.47	459,3
	36 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	493.36	493,2/495,1

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
37	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	409.46	410,1
38	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	363.37	364,1
39	3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	525.36	525,4/527,1
40	7-(4-Methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	411.43	412,9
41	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(2-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	411.5	412,5
42	2-[7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	459.54	460,3
43	2-[2-tert-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	395.54	396,5
44	2-[3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	494.43	494,4/496,2
45	2-[3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	410.53	411,3
46	5-(2-Ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-7-(3-fluorophenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	401.43	402,2
47	2-[3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	545.28	544,3/546,1/548,0
48	2-[7-(3-Brom-phenyl)-3-cyano-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	461.38	461,2/463,0
49	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	474.54	475,2
50	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	425.53	426,1
51	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	379.44	380,1
52	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	458.49	459,3
53	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	506.54	507,2
54	3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	541.42	541,4/543,3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 101 12 197 A 1

	Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
5	55	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	457.53	458,1
10	56	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	411.43	412,1
15	57	7-(4-Methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	428.46	429,1
20	58	5-[3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-furan-2-carbonsäure	494.34	494,2/496,1
25	59	5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	403.48	404,2
30	60	5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	402.51	403,1
35	61	5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	356.42	355,3/357,2
40	62	5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	435.47	436,2
45	63	[3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	518.41	518,7/520,2
50	64	5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	434.51	435,1
55	65	5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	388.42	389,1
60	66	5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	405.45	406,1
	67	5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	404.49	405,0
	68	5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	358.4	359,0
	69	5-Benzoyl-7-(3-fluor-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	393.41	394,4
	70	[3-Brom-7-(3-fluor-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	476.35	476,3/478,3
	71	[3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	537.26	538,4
	72	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	467.56	468,2
	73	3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	550.5	550,3/552,2
	74	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	466.6	467,1
	75	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	420.51	421,1

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
76	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	499.56	500,2
77	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	498.6	499,1
78	3-[3-Cyano-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-benzoësäure	390.39	391,1
79	3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure; 3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	372.38	373,0
80	3-(3-Cyano-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	392.43	392,9
81	3-[2-tert-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-benzoësäure	439.94	440,2
82	5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	423.46	424,1
83	5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	376.41	377,1
84	5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonsäureethylester; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonsäureethylester	405.45	406,0
85	4-(2-tert-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol; 4-(2-tert-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol	389.49	390,2
86	5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	404.49	404,9
87	5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	425.5	426,0
88	4-(2-tert-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	409.55	410,1
89	4-(3-Brom-2-phenyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	508.44	508,2/510,0
90	5-(2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	425.5	425,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
5	91 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	441.91	441,0
10	92 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	308.38	309,3
15	93 5-(4-Hydroxy-butyl)-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	374.52	375,2
20	94 5-(4-Hydroxy-butyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	328.43	329,2
25	95 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(4-hydroxy-butyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	344.84	345,1
30	96 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	338.47	339,3
35	97 5-Butyl-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	358.52	359,2
40	98 5-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	312.43	313,1
45	99 5-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	374.93	375,3
50	100 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	387.48	388,5
55	101 2-tert-Butyl-5-cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	323.48	324,6
60	102 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	338.47	339,8
	103 2-tert-Butyl-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	355.48	356,3/357,6
	104 3-Brom-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	454.37	454,3/456,1
	105 5-Cyclopropyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	341.41	342,7
	106 5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,11b-hexahydro-1,4,11c-triaza-cyclopenta[c]phenanthrene-3-carbonitril	290.36	291,4
	107 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	376.45	377,3/378,4
	108 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	424.5	425,3
	109 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	459.39	459,7/462,2
	110 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	375.49	376,4
	111 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	434.56	435,3

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
112	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	388.47	389,2
113	5-Cyclopropyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	295.33	296,2
114	2-(2-tert-Butyl-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yloxy)-ethanol	279.38	280,3
115	5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclopropyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester	277.32	278,3
116	5-Cyclopropyl-3-phenylazo-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol; 5-Cyclopropyl-3-phenylazo-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol	325.37	326,5
117	7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	333.43	334,1
118	7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	332.46	333,2
119	7-(4-Chlor-phenyl)-5-cyclohexyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	340.85	341,4
120	5-Cyclohexyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	337.41	338,3
121	5-Cyclohexyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclohexyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester	319.4	320,3
122	5-Cyclohexyl-7-cyclohexyloxy-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	375.51	376,2
123	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	389.5	390,5
124	7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	340.49	341,3
125	5-tert-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	355.48	356,1
126	2,5-Di-tert-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	371.52	372,2
127	3-Brom-5-tert-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	470.41	470,2/472,1
128	2-[3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester	472.54	473,0
129	3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure	404.42	405,0
130	4-[3-Brom-6-methyl-2-phenyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-phenol	528.37	528,1
131	7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-methylsulfanyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	444.47	445,1
132	7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	398.38	399,1

DE 101 12 197 A 1

Beispiel	Name	berechnete Masse	gefundene Masse
5	133 2-(4-Nitro-phenylsulfonyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin	510.61	511,2
	134 3-(4-Chlor-phenyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin	435.99	436,4
10	135 5-Phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-3-p-tolyl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin	415.58	416,3
	136 7-Methoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren	405.54	406,3
15	137 7-Ethoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren	419.56	420,3
	138 7-Fluor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren	393.5	394,2
20	139 3-Naphthalin-2-yl-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin	451.61	452,5
	140 7-Phenyl-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[15-a]pyrimidin-2-ol	396.47	397,4
25	141 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonsäureethylester	380,5	381,4
	142 3-Phenylazo-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	428,51	429,6
30	143 3-Brom-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[15-a]pyrimidin	387,3	387,2
	144 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril.	333,41	334,2

Pharmakologische Untersuchungen

35

[0055] Die Untersuchungen zur Bestimmung der NMDA-antagonistischen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Rattenhirn ohne Cerebellum, Pons und Medulla oblongata von männlichen Wistar-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland)) durchgeführt.

40

[0056] Hierzu wurden frisch präparierte Rattengehirne nach Abtrennen von Cerebellum, Pons und Medulla oblongata in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) mit einem Polytron-Homogenisator (Modell PT3000, Kinematika AG, Littau, Schweiz) bei 6.000 Umdrehungen pro Minute (UPM) für 1 Minute unter Eiskühlung aufgeschlossen und anschließend für 15 Minuten bei 4°C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes, erneutem Aufnehmen in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) und Aufschluß des Membranpellets mit einem Homogenisator bei 2.000 UPM für 1 Minute wurde erneut für 15 Minuten bei 4°C und 60.000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde wiederum verworfen und das Membranpellet in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute) und aliquotiert bei -70°C eingefroren.

45

[0057] Für den Rezeptorbindungs test wurden jeweils Aliquote aufgetaut und anschließend für 15 Minuten bei 4°C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes wurde das Membranpellet für den Bindungs test mit Bindungstest-Puffer aufgenommen und homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute). Als Bindungstest-Puffer wurden 5 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) supplementiert mit 30 µmol/l Glycin und 100 µmol/l Glutaminsäure verwendet.

50

[0058] Als radioaktiv markierter Ligand wurde 1 nmol/l (³H)-(+)-MK801 ((5R,10S)-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5,10-imin (NET-972, NEN, Köln, Deutschland)) zugegeben. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µmol/l nicht radioaktiv markiertem (+)-MK801 (RBI/Sigma, Deisenhofen, Deutschland) bestimmt. In weiteren Ansätzen wurden die jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung am NMDA-Rezeptor ermittelt.

55

[0059] Die Ansätze wurden jeweils für 40 Minuten bei 25°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Hirnmembranhomogenat gebundenen, radioaktiven Liganden mittels Filtration geerntet. Die durch die Filter zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator (Szintillator "Ready Protein", Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) im β-Counter (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) vermessen.

60

[0060] Die resultierende, prozentuale Hemmung der spezifischen Bindung des Liganden (³H)-(+)-MK801 in Gegenwart von je 10 µmol/l der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung dient als Maß für die Affinität dieser Verbindung zu der (+)-MK801-Bindungsstelle des ionotropen NMDA-Rezeptors. Die Affinität sind in Tabelle 2 als Mittelwerte von Doppelbestimmungen an ausgewählten Beispielen angegeben:

DE 101 12 197 A 1

Tabelle 2

Beispiel	% Hemmung
140	44
141	45
142	75
143	49
144	45

5

10

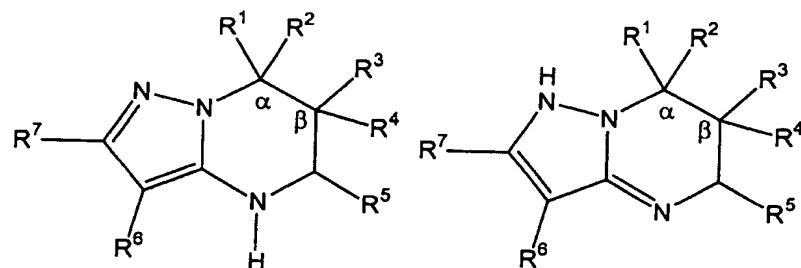
Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

[0061] 1 g des Hydrochlorids von 3-Phenylazo-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

15

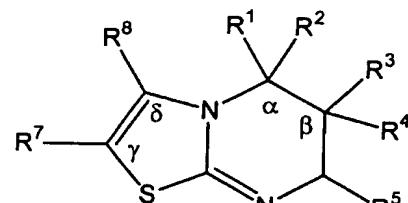
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze:



IA

IB



II

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist, R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5 oder 6, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β',

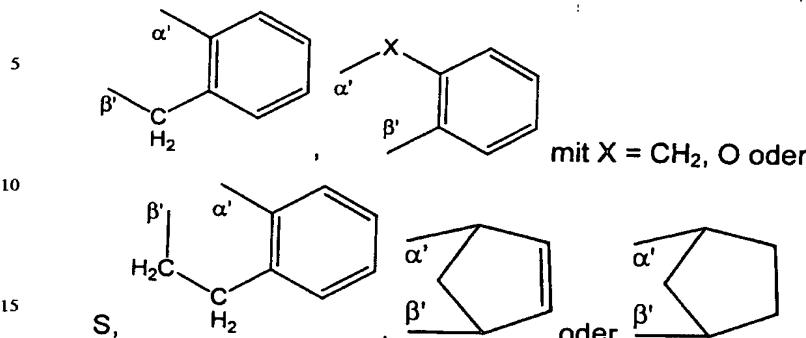
50

55

60

65

DE 101 12 197 A 1

 α' -O-(CH₂)_m- β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist;

R⁵C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

R⁶H, C₁₋₈-Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁵, S(O)_pR¹⁵ mit p = 0, 1 oder 2, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Aryl bedeutet;

R⁷H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet;

R⁸H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹¹C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet; C₁₋₆-Alkyl oder -CH₂-Aryl bedeutet;

R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h- mit h = 4 oder 5 stehen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹⁷H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴ oder OR²⁶ bedeutet;

R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R²⁰H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet;

R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten;

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

wobei die Verbindungen

4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-5,7-diphenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

4,5,6,7-Tetrahydro-2,5-dimethyl-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-dimethyl-3-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

4,5,6,7-Tetrahydro-2,5,7-trimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-dimethyl-2-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-5,7-di-n-propyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril,

4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-7-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril,

7-[4-(Chlor)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril,

7-[3-(Chlor)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril,

3,4-Dihydro-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol,

3,4-Dihydro-4-(4-methylphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol,

ausgenommen sind.

2. Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze nach Anspruch 1 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₆-Alkyl, Aryl' oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl', wobei die Aryl'-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-Aryl¹ oder O-CH₂-Aryl¹ sind, bedeuten, wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H

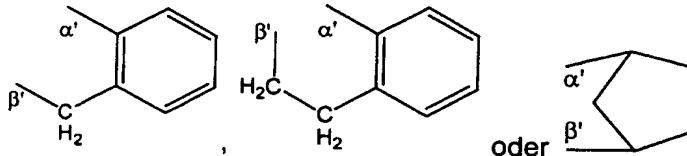
DE 101 12 197 A 1

ist oder für den Fall, daß einer der Reste R^1 und R^2 Aryl' bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 H, unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Aryl' oder $-CH_2$ -Aryl' bedeutet,

wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 H ist, oder

einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W α' -CH=CH-CH₂- β' , α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' , α' -O-(CH₂)_m- β' mit $m = 2, 3, 4$ oder 5 ,



5

10

15

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, oder sek.-Hexyl bedeutet und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl bedeutet;

R^5 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, die jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sind, Aryl' oder $-(CH_2)_k$ -Aryl', wobei $k = 1, 2, 3$ oder 4 ist, Heterocyclyl oder $C(=O)R^{11}$ bedeutet;

R^6 H, Methyl, Ethyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, $-C(=O)R^{17}$ oder $-N=N$ -Aryl' bedeutet;

R^7 H, Aryl', OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹, wobei $q = 0, 1$ oder 2 , oder unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet,

R^8 H oder Aryl' bedeutet,

oder

die Reste R^7 und R^8 zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R^9 unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl bedeutet oder $-(CH_2)_r-O)_s-H$ mit $r = 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 und $s = 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 bedeutet;

R^{10} Aryl' bedeutet;

R^{11} Aryl' oder OR²⁵ bedeutet;

R^{17} OR²⁶ bedeutet;

R^{18} H oder Methyl bedeutet;

R^{19} H, Aryl' oder jeweils unsubstituiertes, einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet;

R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten;

R^{25} H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet, wobei R^{25} nicht H bedeutet, wenn zugleich R^1 Aryl und R^2 Alkyl bedeuten;

R^{26} H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder sek.-Hexyl bedeutet; und

R^{28} H, Methyl oder Ethyl bedeutet;

Heterocycl. Furan-2-yl, Furan-3-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Pyridin-2-yl-, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl, wobei Furanyl, Thienyl und Pyridinyl jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sind, bedeutet;

Aryl' Aryl¹, Aryl² oder Aryl³ bedeutet;

Aryl' für

20

25

30

35

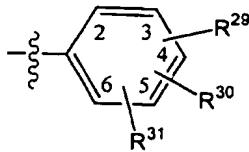
45

50

55

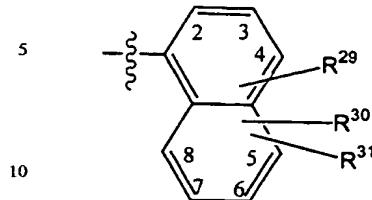
60

65

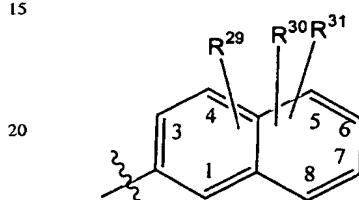


DE 101 12 197 A 1

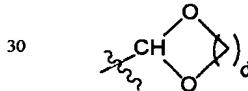
steht;
Aryl² für



steht;
Aryl³ für



steht;
25 R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, F, Cl, Br, I, -CN, -NC, -OR³², -SR³³, -NO, -NO₂, NH₂, NHR³⁴, NR³⁵R³⁶, -N-OH, -N-OC₁₋₆-Alkyl, -NHNH₂, -N=N-Aryl, -(C=O)R³⁷,



mit d = 1, 2 oder 3, oder -(C=S)R³⁷ bedeuten;

35 R³² und R³³ unabhängig voneinander H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, (C=O)R³⁸, -[(CH₂)_w-O]_z-H oder -[(CH₂)_w-O]_z-C₁₋₆-Alkyl mit w = 1, 2, 3 oder 4 und z = 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten;

R³⁴ C₁₋₆-Alkyl, -CH₂-Aryl oder -(C=O)O-tert.-Butyl bedeutet;

R³⁵ und R³⁶ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für -(CH₂)_g- mit g = 4 oder 5 stehen;

40 R³⁷ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl, -OR³⁹, -NH₂, -NHR³⁴, -NR³⁵R³⁶ bedeutet;

R³⁸ H, -C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet; und

R³⁹ H, C₁₋₆-Alkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, -Heterocycl oder

-(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl bedeutet.

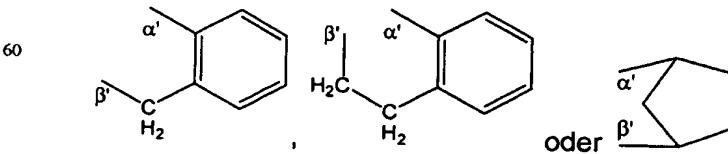
4. Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß

45 R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl oder n-Hexyl, Aryl' oder -CH₂-Aryl', wobei die Aryl'-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Hexyl, F, Cl, Br, I, OH, O-Methyl, O-Ethyl sind, bedeuten,

50 wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl' bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl oder n-Hexyl bedeutet,

R³ und R⁴ H, Methyl oder Aryl' bedeutet, wobei die Aryl'-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl oder O-Methyl sind,

55 wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,



65 bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² und der andere Rest von R³ und R⁴ jeweils H bedeuten;

DE 101 12 197 A 1

R⁵ Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, -(CH₂)₄-OH, Cyclopropyl, wobei Cyclopropyl unsubstituiert oder einfach mit C(=O)OH, C(=O)O-Methyl oder C(=O)O-Ethyl substituiert ist, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Aryl¹ oder -(CH₂)_k-Aryl¹, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, -OH, -O-Methyl, O-C₆H₅, CH₃, CF₃ oder C(=O)OH sind und k = 1 oder 2 ist, Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

5

R⁶ H, -CN, Brom, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Phenyl bedeutet;

R⁷ H, Aryl¹ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H, OH, S(O)_qR¹⁹, wobei q = 0 oder 2 ist, oder Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl bedeutet,

10

R⁸ H, Aryl¹, wobei die Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl oder Chlor sind, oder Aryl³ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H bedeutet, oder die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

10

R⁹ Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Amyl, iso-Amyl, sek.-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sek.-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder $[(CH_2)_r-O]_s-H$ mit r = 1, 2 oder 3 und s = 1 oder 2 bedeutet;

15

R¹⁰ Aryl¹ bedeutet;

R¹¹ Aryl¹ mit R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H oder OR²⁵ bedeutet;

20

R¹⁷ OR²⁶ bedeutet;

R¹⁹ Methyl oder Aryl¹ bedeutet, wobei einer der Aryl¹-Substituenten R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich H oder -NO₂ ist und die beiden anderen Aryl¹-Substituenten von R²⁹, R³⁰ und R³¹ H sind,

20

R²¹ und R²³ H bedeuten;

R²² H, Fluor oder OR²⁸ bedeutet;

25

R²⁴ H oder Chlor bedeutet;

R²⁵ H, Methyl oder Ethyl bedeutet, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

25

R²⁶ H, Methyl oder Ethyl bedeutet;

R²⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, und

30

Heterocyclyl Furan-2-yl, Furan-3-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl, Pyridin-2-yl-, Pyridin-3-yl oder Pyridin-4-yl bedeutet, wobei Furanyl, Thienyl und Pyridinyl jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit -NO₂, -CH₃ oder C(=O)OH substituiert sind.

5. Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß

30

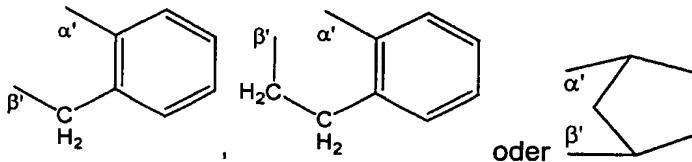
R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-CH₂-CH₂-OH, O-Cyclohexyl, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 3-Fluor-phenyl, 3-Brom-phenyl, 4-Brom-phenyl, 4-Chlor-phenyl, 4-Fluor-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Hydroxy-phenyl, 4-Methoxy-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl, 2-Naphthyl oder -CH₂-Phenyl bedeuten,

35

R³ und R⁴ H, Methyl oder 4-Methoxy-phenyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α' -CH=CH-CH₂- β' , α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' , α' -O-(CH₂)_m- β' mit m = 2, 3, 4 oder 5,

40



45

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² und der andere Rest von R³ und R⁴ jeweils H bedeuten;

50

R⁵ n-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -(CH₂)₄-OH, Cyclopropyl, Cycloprop-2-yl-1-carbonsäureethylester, Cyclohexyl, 4-Trifluorophenyl, 4-Phenoxy-phenyl, 2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl, 3-Carboxy-2-hydroxy-phenyl, -(CH₂)₂-Phenyl, 5-Carboxy-furan-2-yl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, 5-Nitro-thien-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, C(=O)Phenyl, C(=O)OH oder C(=O)OEt bedeutet, wobei R⁵ nicht C(=O)OH bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

55

R⁶ H, -CN, Brom, -C(=O)OH, -C(=O)OEt bedeutet;

R⁷ H, Phenyl, OH, -S-Methyl, -SO₂(4-nitrophenyl) oder tert.-Butyl bedeutet,

60

R⁸ 4-Chlor-phenyl, 4-Methyl-phenyl oder 2-Naphthyl bedeutet, oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CH-CH=CH- δ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist, und R²¹ Fluor, Methoxy oder Ethoxy bedeutet.

65

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung ausgewählt ist aus:

– 3-Brom-5-(5-nitro-furan-2-yl)-7-m-tolyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

DE 101 12 197 A 1

- 3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-naphthalin-2-yl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 2-(3-Brom-7-m-tolyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester
- 2-[3-Brom-7-(4-brom-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
- 5 - 2-(3-Brom-7-naphthalin-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester
- 3-Brom-7-(4-fluor-phenyl)-7-methyl-5-(5-methyl-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 10 - 3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 5,5a,6,8a-Tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäurediethylester; 5,5a,6,8a-Tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-3,5-dicarbonsäurediethylester;
- 15 - 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
- 2-tert.-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 2-tert.-Butyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
- 20 - 3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-3H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester; 3-Brom-2-phenyl-5,5a,6,8a-tetrahydro-4H-1,4,8b-triaza-as-indacen-5-carbonsäureethylester
- 7-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäurediethylester
- 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbon-säureethylester
- 2-Hydroxy-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbon-säureethylester
- 25 - 3-Brom-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester
- 5,5a,6,10b-Tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester; 5,5a,6,10b-Tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3,5-dicarbonsäurediethylester
- 30 - 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbonsäure-ethylester; 2-Hydroxy-3-phenylazo-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-carbon-säureethylester
- 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäurediethylester
- 35 - 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 3-Cyano-2-methylsulfanyl-7-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbon-säure
- 7-Phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure3-ethylester
- 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester
- 40 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäureethylester
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3,5-dicarbonsäure3-ethylester
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 45 - 3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 3-Cyano-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 50 - 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-furan-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 55 - 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-furan-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(2-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-car-bonsäureethylester
- 2-[7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopro-pancarbonsäureethylester
- 60 - 2-[2-tert.-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
- 2-[3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phcnyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
- 2-[3-Cyano-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclo-65 propancarbonsäureethylester
- 5-(2-Ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-7-(3-fluor-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure-ethylester
- 2-[3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbon-

DE 101 12 197 A 1

säureethylester	
– 2-[7-(3-Brom-phenyl)-3-cyano-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropan-	
carbonsäureethylester	
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol	5
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-	
3-carbonitril	
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure-	
ethylester	
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-	10
ol	
– 3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimi-	
din	
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimi-	
din-3-carbonitril	15
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 7-(4-Methoxy-phenyl)-5-(5-nitro-thiophen-2-yl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-	
ester	
– 5-[3-Brom-7-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-furan-2-carbon-	
säure	20
– 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
– 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 5-Benzoyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
– [3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	25
– 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 5-Benzoyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
– 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	30
– 5-Benzoyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 5-Benzoyl-7-(3-fluor-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester	
– [3-Brom-7-(3-fluor-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	
– [3-Brom-7-(3-brom-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl-methanon	
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethyl-	
ester	35
– 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-	
carbonitril	
– 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure-	40
ethylester	
– 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-	
3-carbonitril	
– 3-[3-Cyano-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-benzoë-	45
säure	
– 3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure;	
3-(3-Cyano-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	
– 3-(3-Cyano-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxy-benzoësäure	
– 3-[2-tert.-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxy-ben-	
zoësäure	50
– 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-	
carbonsäureethylester	
– 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-	
carbonitril	
– 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbon-	55
säureethylester; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopent-	
ta[c]fluoren-3-carbonsäureethylester	
– 4-(2-tert.-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol; 4-	
(2-tert.-Butyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-5-yl)-2-methoxy-phenol	
– 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopent-	60
ta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-	
1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril	
– 5-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure-	
ethylester	
– 4-(2-tert.-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	65
– 4-(3-Brom-2-phenyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2-methoxy-phenol	
– 5-(2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure-	
ethylester	

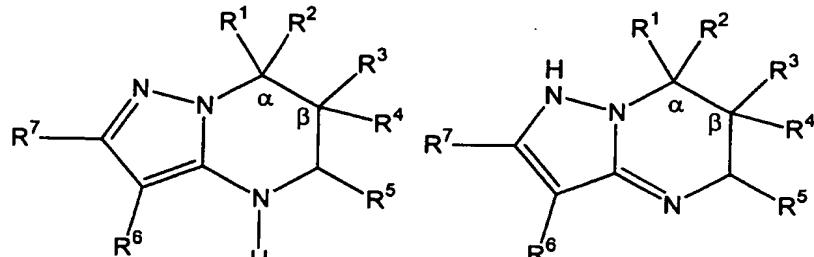
DE 101 12 197 A 1

- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-(4-Hydroxy-butyl)-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril
- 5 – 5-(4-Hydroxy-butyl)-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-(4-Hydroxy-butyl)-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-(4-hydroxy-butyl)-7-methyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-3H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril; 5-Butyl-2-methylsulfanyl-5,5a,6,10b-tetrahydro-4H-1,4,10c-triaza-cyclopenta[c]fluoren-3-carbonitril
- 10 – 5-Butyl-2-methylsulfanyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Butyl-7-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Butyl-7-(4-chlor-phenyl)-7-methyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 15 – 2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 5-Cyclopropyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-5-cyclopropyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 20 – 5-Cyclopropyl-7-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,11b-hexahydro-1,4,11c-1-triaza-cyclopenta[c]phenanthrene-3-carbonitril
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 3-Brom-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-2-phenyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 25 – 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-phenethyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 30 – 5-Cyclopropyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 2-(2-tert.-Butyl-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl-oxy)-ethanol
- 5-Cyclopropyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclopropyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester
- 5-Cyclopropyl-3-phenylazo-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol; 5-Cyclopropyl-3-phenylazo-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-2-ol
- 35 – 7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-Cyclohexyloxy-5-cyclopropyl-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 7-(4-Chlor-phenyl)-5-cyclohexyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-Cyclohexyl-7-(2-hydroxy-ethoxy)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 40 – 5-Cyclohexyl-3,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester; 5-Cyclohexyl-4,5,5a,6,7,8a-hexahydro-8-oxa-1,4,8b-triaza-as-indacen-3-carbonsäureethylester
- 5-Cyclohexyl-7-cyclohexyloxy-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-phenylazo-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 45 – 7-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-methylsulfanyl-5-propyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 5-tert.-Butyl-7-(2,4-dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
- 2,5-Di-tert.-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 3-Brom-5-tert.-butyl-7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-phenyl-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 50 – 2-[3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl]-cyclopropancarbon-säureethylester
- 3-Cyano-6,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-carbonsäure
- 4-[3-Brom-6-methyl-2-phenyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-phe-nol
- 7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-2-methylsulfanyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 55 – 7-(4-Hydroxy-phenyl)-6-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril
- 2-(4-Nitro-phenylsulfonyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 3-(4-Chlor-phenyl)-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 5-Phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-3-p-tolyl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 7-Methoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 60 – 7-Ethoxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 7-Fluor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-9-thia-1,4a-diaza-fluoren
- 3-Naphthalin-2-yl-5-phenylsulfanyl-7-pyridin-2-yl-6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin
- 7-Phenyl-3-phenylazo-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 65 – 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonsäureethylester
- 3-Phenylazo-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol
- 3-Brom-7-phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin
- 7-Phenylsulfanyl-5-pyridin-2-yl-3,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur (IA) und/oder (IB) sowie ihrer pharma-

DE 101 12 197 A 1

zeugisch annehmbaren Salze:



IA

IB

5

10

15

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, $O-R^9$, $S-R^{10}$, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,

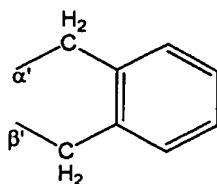
wobei einer der Reste R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten,

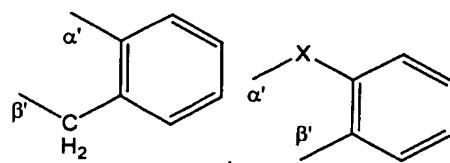
wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 H ist, oder

einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5$ oder 6, $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-$

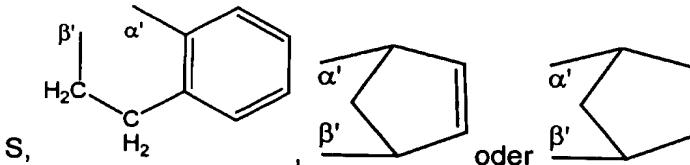
$CH=CH-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_m-\beta'$ mit $m = 2, 3, 4$ oder 5;



30



35

mit $X = CH_2, O$ oder

40

45

50

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA) oder (IB) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA) oder (IB) verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist;

R^5 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $C(=O)R^{11}$ bedeutet;

R^6 H, C_{1-8} -Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, OR^{15} , $S(O)_pR^{16}$ mit $p = 0, 1$ oder 2, $-C(=O)R^{17}$ oder $-N=N$ -Aryl bedeutet;

R^7 H, C_{1-8} -Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, OR^{18} , $S(O)_qR^{19}$ mit $q = 0, 1$ oder 2 oder $C(=O)R^{20}$ bedeutet;

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;

R^{11} C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder OR^{25} bedeutet;

R^{12} C_{1-6} -Alkyl oder $-CH_2$ -Aryl bedeutet;

R^{13} und R^{14} gleiches oder verschiedenes C_{1-6} -Alkyl sind oder gemeinsam für $-(CH_2)_h$ mit $h = 4$ oder 5 stehen;

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;

R^{17} H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$ oder

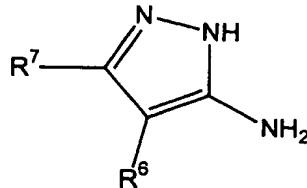
DE 101 12 197 A 1

OR²⁶ bedeutet;R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;R²⁰ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet; undR²⁵, R²⁶ und R²⁷ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleichR¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

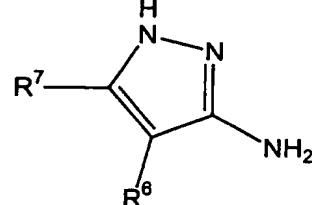
dadurch gekennzeichnet, daß

ein Pyrazolamin der allgemeinen Struktur (III A) oder (III B):

10



15



20

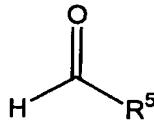
III A

III B

worin

R⁵ und R⁷ wie oben in diesem Anspruch definiert sind, mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV):

25



30

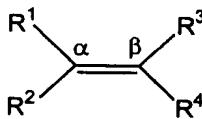
IV

35

worin

R⁵ wie oben in diesem Anspruch definiert ist, und einem Olefin der allgemeinen Struktur (V):

45



V

45

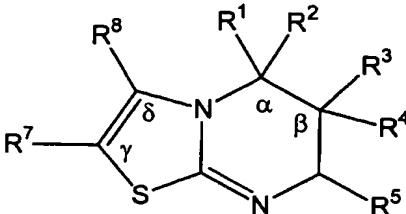
worin

R¹, R², R³ und R⁴ wie oben in diesem Anspruch definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur (II) oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon:

55

60



II

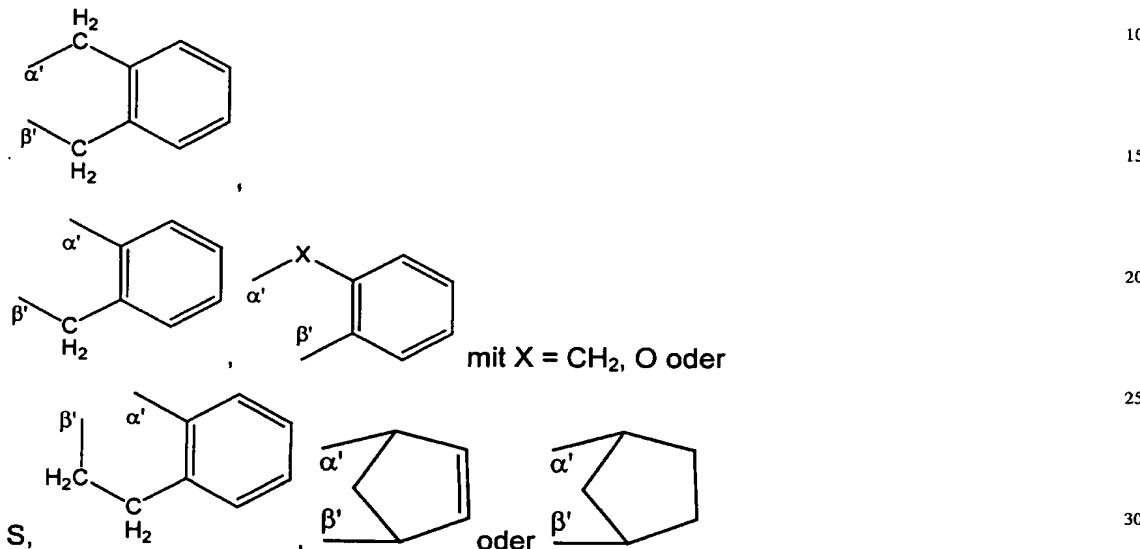
65

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -

DE 101 12 197 A 1

(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl bedeuten, wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)-β' mit n = 3, 4, 5 oder 6, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5:



bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist;

R⁵ C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet,

R⁸ H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet

oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ-CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴-δ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R⁹ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet;

R¹⁰ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet;

R¹¹ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet;

R¹² C₁₋₆-Alkyl, oder -CH₂-Aryl bedeutet;

R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h- mit h = 4 oder 5 stehen;

R¹⁸ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet;

R¹⁹ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet;

R²⁰ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet;

R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeutet;

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

dadurch gekennzeichnet, daß

ein Thiazolamin der allgemeinen Struktur (VI):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

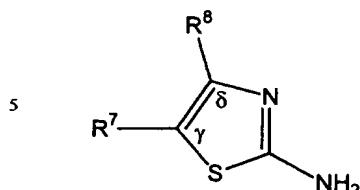
50

55

60

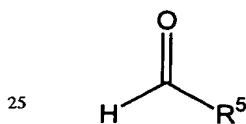
65

DE 101 12 197 A 1



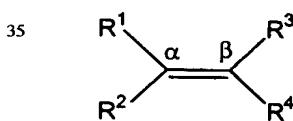
VI

15 worin
 R^7 und R^8 wie oben in diesem Anspruch definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn R^7 und R^8 Y bilden, das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom des Thiazolamins der allgemeinen Struktur (VI) und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom des Thiazolamins der allgemeinen Struktur (VI) verknüpft sind,
20 mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV):



IV

30 worin
 R^5 wie oben in diesem Anspruch definiert ist,
und einem Olefin der allgemeinen Struktur (V):



V

40 worin
 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie oben in diesem Anspruch definiert sind mit der Maßgabe, daß, wenn einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur (V) verbunden ist,
45 in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Heterocyclolamins der allgemeinen Struktur (IIIA) oder (IIIB) bzw. (VI) mit dem Aldehyd der allgemeinen Struktur (IV) und dem Olefin der allgemeinen Struktur (V) in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt wird.

10. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist.

11. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 100°C und einer Reaktionszeit von 0,25 bis 12 h durchgeführt wird.

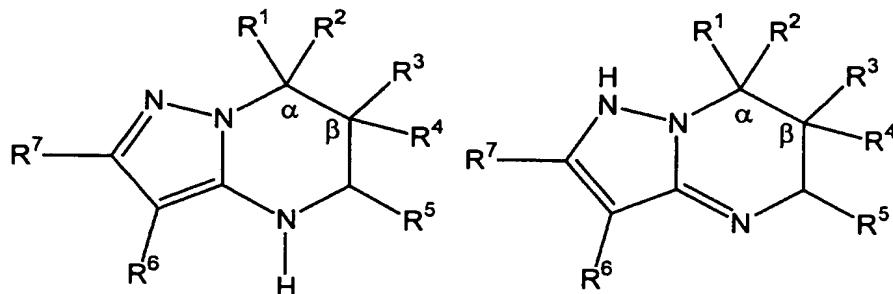
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 15 bis 40°C durchgeführt wird.

13. Substanzbibliothek, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II):

60

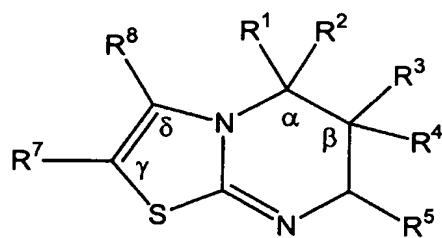
65

DE 101 12 197 A 1



IA

IB



II

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,

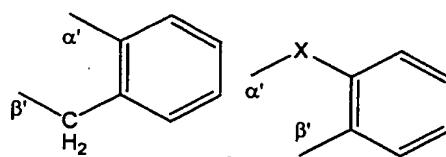
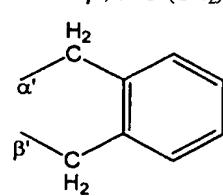
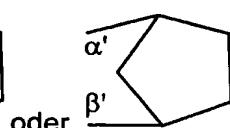
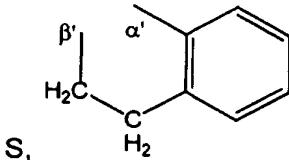
wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist,

oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit n = 3, 4, 5 oder 6, $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_m-\beta'$ mit m = 2, 3, 4 oder 5:

mit X = CH₂, O oder

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist;

DE 101 12 197 A 1

R⁵ C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

R⁶ C₁₋₈-Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁵, S(O)_pR¹⁶ mit p = 0, 1 oder 2, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Aryl bedeutet;

R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet;

R⁸ H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹¹ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet;

R¹² C₁₋₆-Alkyl oder -CH₂-Aryl bedeutet;

R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h- mit h = 4 oder 5 stehen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹⁷ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴ oder OR²⁵ bedeuten;

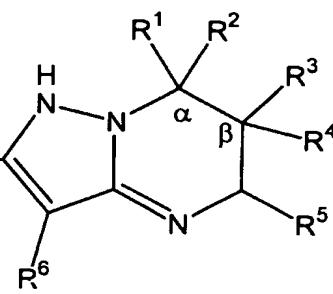
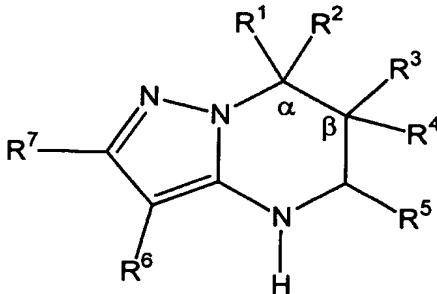
R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R²⁰ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeuten;

R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten;

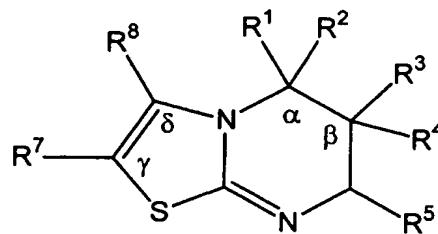
R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten.

14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze:



IA

IB



II

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,

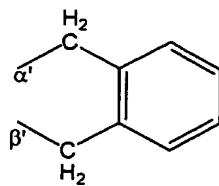
wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist,

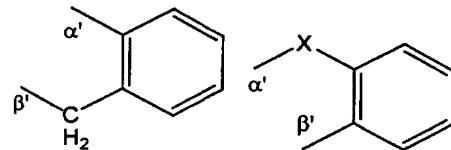
oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α' -(CH₂)_n- β' mit n = 3, 4, 5 oder 6, α' -CH=CH-CH₂- β' , α' -CH₂-CH=CH- β' , α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' , α' -CH₂-CH=CH-CH₂- β' , α' -CH₂-CH=CH- β' , α' -O-(CH₂)_m- β' mit m = 2, 3, 4 oder 5:

DE 101 12 197 A 1



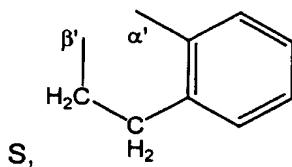
5



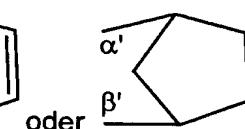
10

mit $X = \text{CH}_2, \text{O}$ oder

15



20



S,

oder



bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist;

25

R^5 C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocycl, $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocycl}$ oder $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{11}$ bedeutet;

30

R^6 H, C_{1-8} -Alkyl, $-\text{CN}$, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, OR^{15} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$ mit $p = 0, 1$ oder 2 , $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{17}$ oder $-\text{N}=\text{N-}$ Aryl bedeutet;

35

R^7 H, C_{1-8} -Alkyl, Aryl, $-\text{CN}$, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, OR^{18} , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{19}$ mit $q = 0, 1$ oder 2 oder $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{20}$ bedeutet;

40

R^8 H, C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet,

oder

die Reste R^7 und R^8 zusammen Y bilden, wobei Y $\gamma\text{-CR}^{21}=\text{CR}^{22}\text{-CR}^{23}=\text{CR}^{24}\text{-}\delta'$ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

45

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten;

50

R^{11} C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder OR^{25} bedeutet;

R^{12} C_{1-6} -Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{-Aryl}$ bedeutet;

55

R^{13} und R^{14} gleiches oder verschiedenes C_{1-6} -Alkyl sind oder gemeinsam für $-(\text{CH}_2)_h$ mit $h = 4$ oder 5 stehen;

60

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten;

R^{17} H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, NH_2 , NHR^{12} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ oder OR^{26} bedeutet;

65

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten;

70

R^{20} H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder OR^{27} bedeutet;

R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR^{28} bedeuten;

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten, wobei R^{25} nicht H bedeutet, wenn zugleich R^1 Aryl und R^2 Alkyl bedeuten.

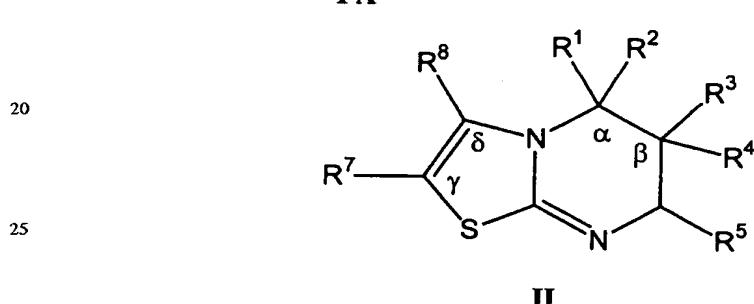
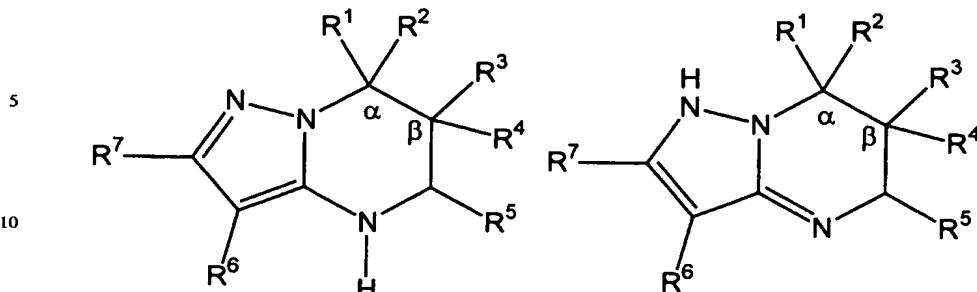
75

15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze:

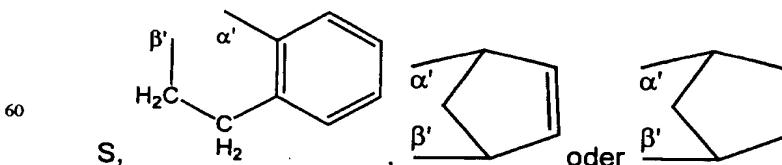
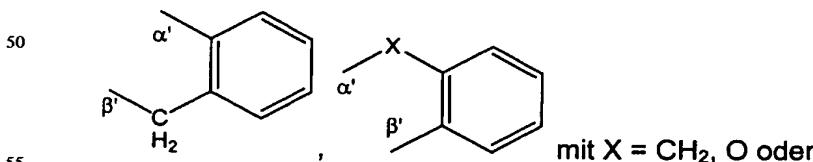
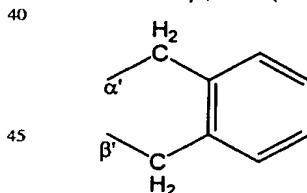
80

85

DE 101 12 197 A 1



30 worin
 R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,
 wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,
 35 R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten,
 wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist, oder
 einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5 oder 6, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5:



65 bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist;
 C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Hete-

DE 101 12 197 A 1

rocyetyl oder $C(=O)R^{11}$ bedeutet;

R^6 H, C_{1-8} -Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, OR^{15} , $S(O)_pR^{16}$ mit $p = 0, 1$ oder 2 , $-C(=O)R^{17}$ oder $-N=N$ -Aryl bedeutet;

R^7 H, C_{1-8} -Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO_2 , NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, OR^{18} , $S(O)_qR^{19}$ mit $q = 0, 1$ oder 2 oder $C(=O)R^{20}$ bedeutet,

R^8 H, C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, oder

die Reste R^7 und R^8 zusammen Y bilden, wobei Y γ - $CR^{21}=CR^{22}-CR^{23}=CR^{24}-\delta'$ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;

R^{11} C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder OR^{25} bedeutet;

R^{12} C_{1-6} -Alkyl oder $-CH_2$ -Aryl bedeutet;

R^{13} und R^{14} gleiches oder verschiedenes C_{1-6} -Alkyl sind oder gemeinsam für $-(CH_2)_h$ mit $h = 4$ oder 5 stehen;

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;

R^{17} H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, NH_2 , NHR^{12} , $NR^{13}R^{14}$ oder OR^{26} bedeutet;

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;

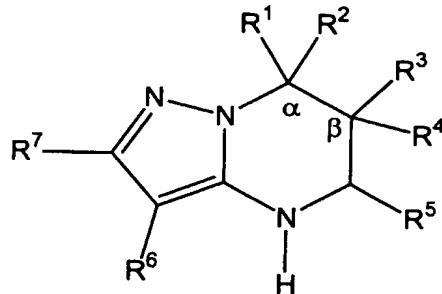
R^{20} H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder OR^{27} bedeutet;

R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR^{28} bedeuten;

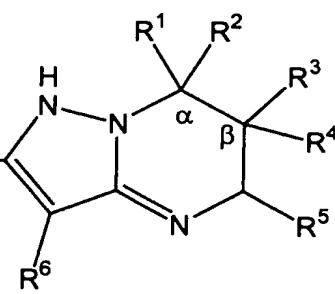
R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten, wobei R^{25} nicht H bedeutet, wenn zugleich R^1 Aryl und R^2 Alkyl bedeuten,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

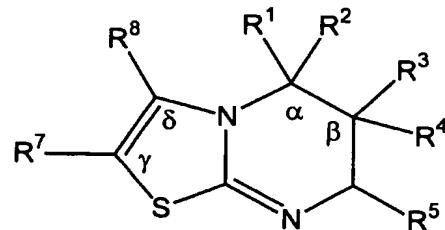
16. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze:



IA



IB



II

worin

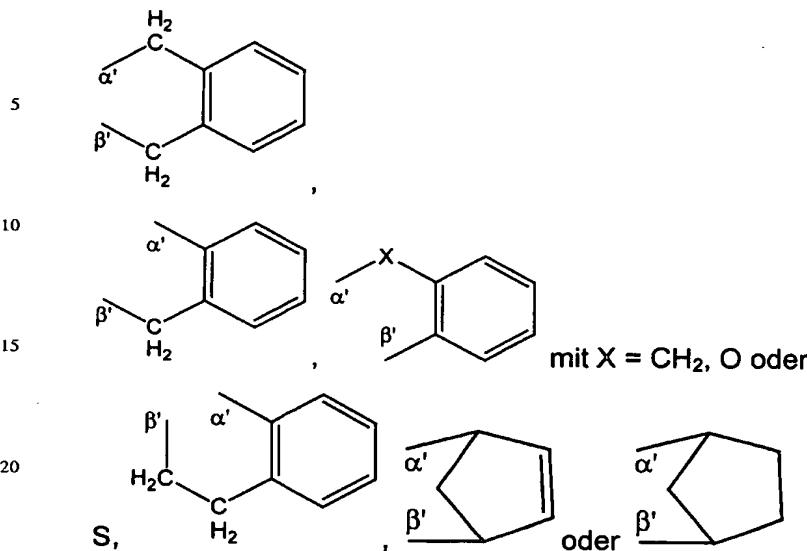
R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, $O-R^9$, $S-R^{10}$, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocycl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocycl bedeuten,

wobei einer der Reste R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 H ist, oder

einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5$ oder 6 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_m-\beta'$ mit $m = 2, 3, 4$ oder 5 :

DE 101 12 197 A 1



25 bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist; R⁵C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

30 R⁶H, C₁₋₈-Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁵, S(O)_pR¹⁶ mit p = 0, 1 oder 2, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Aryl bedeutet;

35 R⁷H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet,

40 R⁸H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, oder die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²²-CR²³=CR²⁴- δ bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

45 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten; R¹¹C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet; R¹²C₁₋₆-Alkyl oder -CH₂-Aryl bedeutet;

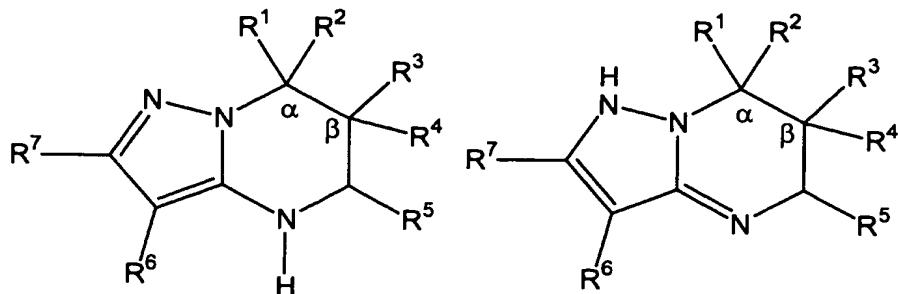
50 R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h- mit h = 4 oder 5 stehen; R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten; R¹⁷H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴ oder OR²⁶ bedeutet;

55 R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten; R²⁰H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet; R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten; R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten;

60 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, von cerebralen Ischämien und Infarkten, von Psychosen, bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Untersorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, von AIDS-Demenz, von Encephalomyelitis, des Tourette-Syndroms, der perinatalen Asphyxie und/oder bei Tinnitus.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze:

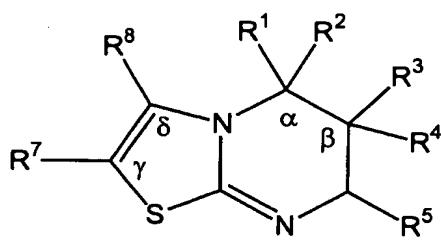
DE 101 12 197 A 1



IA

IB

15



II

15

20

25

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, O-R⁹, S-R¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,

wobei einer der Reste R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist oder für den Fall, daß einer der Reste R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

R³ und R⁴ H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R³ und R⁴ H ist,

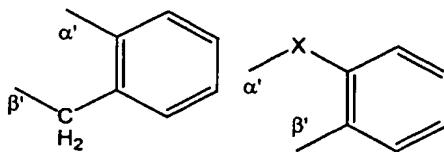
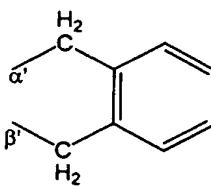
oder

einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5 oder 6, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH₂-CH=CH-β', α'-O-(CH₂)_m-β' mit m = 2, 3, 4 oder 5:

30

35

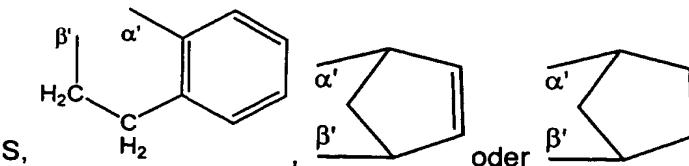
40

mit X = CH₂, O oder

45

50

55



60

bedeutet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit α gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem mit β gekennzeichneten Atom der Verbindung der allgemeinen Struktur (IA), (IB) oder (II) verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl ist;

DE 101 12 197 A 1

R⁵ C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R¹¹ bedeutet;

R⁶ H, C₁₋₈-Alkyl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁵, S(O)_pR¹⁶ mit p = 0, 1 oder 2, -C(=O)R¹⁷ oder -N=N-Aryl bedeutet;

5 R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, Aryl, -CN, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴, OR¹⁸, S(O)_qR¹⁹ mit q = 0, 1 oder 2 oder C(=O)R²⁰ bedeutet;

R⁸ H, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, oder die Reste R⁷ und R⁸ zusammen Y bilden, wobei Y γ -CR²¹=CR²², CR²³=CR²⁴- δ ' bedeutet und das mit γ gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit γ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist und das mit δ ' gekennzeichnete Ende von Y mit dem mit δ gekennzeichneten Atom der allgemeinen Struktur (II) verbunden ist;

10 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹¹ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder OR²⁵ bedeutet;

15 R¹² C₁₋₆-Alkyl oder -CH₂-Aryl bedeutet;

R¹³ und R¹⁴ gleiches oder verschiedenes C₁₋₆-Alkyl sind oder gemeinsam für -(CH₂)_h- mit h = 4 oder 5 stehen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R¹⁷ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, NH₂, NHR¹², NR¹³R¹⁴ oder OR²⁶ bedeutet;

20 R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten;

R²⁰ H, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -CH₂-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder OR²⁷ bedeutet;

R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder OR²⁸ bedeuten;

25 R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R²⁵ nicht H bedeutet, wenn zugleich R¹ Aryl und R² Alkyl bedeuten,
sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthält.

30

35

40

45

50

55

60

65